Regenerative Vorgänge an Muskeln und Drüsen, sowie eigenartige Rückbildungsprozesse am Deckepithel eines Amputationsstumpfes der Zunge.

(Zugleich ein Beitrag zur Lehre vom Recidiv.)

Inaugural-Dissertation

verfasst und der

hohen medicinischen Facultät

der

K. Bayer. Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der Doctorwürde

vorgelegt von

Franz Xaver Rapp

aus

Hardheim (Baden).

ACAD. MED. BAT. BIBL.

Würzburg.
Anton Boegler'sche Buchdruckerei
1901.

Gedruckt mit Genehmigung der medicinischen Fakultät der Universität Würzburg.

Referent: Herr Geheimrath Prof. Dr. von Rindfleisch.

Meinen teueren Eltern

in

Liebe und Dankbarkeit

gewidmet.

Der Verfasser.

Obgleich die mikroskopische Technik in den letzten Jahrzehnten einen grossen Aufschwung genommen, obgleich in kurzer Zeit hierin vieles geleistet worden, so ist trotzdem noch manches Rätsel auf diesem Gebiete zu lösen. Wohl kann in vielen Fällen relativ bald die Diagnose Krebs gestellt werden, wohl muss jeder zugeben, dass die Prognose und Therapie dieser Krankheit durch die Errungenschaften auf dem Gebiete der Chirurgie, wenigstens etwas besser geworden sind, über eins sind wir trotz aller Fortschritte unseres medizinischen Wissens und Könnens noch vollständig unaufgeklärt, wir meinen über die mikroskopischen Feinheiten der Carcinome, sowie ihrer Recidive.

Bevor wir aber auf das Wiederkehren der bösartigen Geschwülste näher eingehen, dürfte es geeignet erscheinen, der Theorien, welche im Laufe der Zeit über die Entstehung der Krebse entstanden sind, Erwähnung zu thun.

Dem alten Chirurgen genügte schon die Theorie, dass dem Krebsgeschwür, dem Cancer apertus, der Krebsknoten Cancer occultus und diesem die Verhärtung, der Scirrhus, voranzugehen habe Im Anfang vorigen Jahrhunderts war es dann Bickat in seiner »Anatomie générale«, der die Gewächse als Entartung auffasste und zwischen Stroma und Einlagerung unterschied. Es folgte dann Laennecs Theorie von den homologen und heterologen Gewächsen, d. h. von Gewächsen, deren

Gewebe analog den natürlichen Geweben der tierischen Oekonomie sich entwickeln, oder die nur da vorkommen, wo sie durch einen krankhaften Prozess erzeugt werden. Dem gegenüber stellte Joh. Müller, gestützt auf seine mikroskopischen Untersuchungen, den Satz auf: »Carcinom ist kein heterologisches Gewebe, und die feinsten Teile seines Gewebes unterscheiden sich nicht wesentlich von den Gewebsteilen gutartiger Geschwülste und den primitiven Geweben des Embryo.«

Allmählich sehen wir dann, wie die Ansichten über die Entstehung des Krebses mehr wissenschaftlichen Grund und Boden annehmen. Bevor Virchow im Jahre 1854 sein Werk »Ueber Perlgeschwülste« veröffentlichte, nahm man wohl allgemein an, dass die Entwicklung der Krebse der äusseren Haut und Schleimhäute in die drüsigen Organe derselben zu verlegen seien. Dies »nahm« man an; aber eine wissenschaftliche Begründung, welche die Annahme zur Thatsache erhoben hätte, fehlte vollständig. Durch Virchow's Arbeiten über das Bindegewebe, über Neubildungen, wurde die alte Ansicht, wie gesagt, fast ganz verdrängt. Er schreibt im Jahre 1862 in seiner Cellularpathologie: »Mit geringer Einschränkung ist an Stelle der plastischen Lymphe, der Blasteme der Früheren, der Exudate der Späteren, das Bindegewebe mit seinen Aequivalenten als der gemeinschaftliche Keimstock des Körpers zu setzen.« Die Virchow'schen Ansichten waren so dominierend, dass in Deutschland fast kein Gelehrter war, der sich jenem nicht angeschlossen hätte. Eine Arbeit von Hannover, »Das Epithelioma« (erschienen 1852), sie ward vergessen; die Werke von Remack, der im Jahre 1854 seine Meinung dahin aussprach, dass sich epitheliale Gebilde nur aus epithelialem Keime entwickeln könnten, wie dies nach seiner Theorie bei der embryonalen Entwicklung der Fall ist, sie verhallten,

Da erschien im Jahre 1869 die bahnbrechende Arbeit von THIERSCH »Ueber den Epithelialkrebs, namentlich der Haut.« In diesem Werk war VIRCHOW's Princip ein grosser Rivale erwachsen, und für die kommende Zeit standen THIERSCH's Thesen, welche auf einer Erweiterung der VON REMACK'schen Theorie fussten, unangefochten da. Der Autor schreibt: »Das Verhalten der epithelialen Gebilde der Haut und Schleimhaut, wie es unter normalen Bedingungen im werdenden, wie im fertigen Organismus zur Beobachtung kommt, macht es unwahrscheinlich, dass dem Stroma der Haut und der Schleimhaut, die Fähigkeit inne wohne, Epithelien von dem Typus der Haut- und der Schleimhautepithelien zu bilden.

Dass also die Entwicklungsgeschichte gegen eine Abstammung epithelialer Zellen aus bindegewebigen Elementen spreche, führt er die Beobachtungen KÖLLIKERS über die Abschnürung der Zahnsäckchen ins Feld; so wenig aber in der embryonalen Periode eine Vermischung der Keimblätter stattfinde, ebenso wenig sei dies in der Entwicklung der Fall. Es sei also sehr unwahrscheinlich, dass für pathologische Prozesse andere »histogenetische Gesetze« wirksam sein sollten, als für normale. Um das primäre Auftreten von Epithelkrebsen in Organen, denen normaler Weise keine Epithelien von dem Charakter der Haut- und Schleimhautepithelien zukommen, zu erklären, greift THIERSCH zu einer Hypothese, die auch von REMACK schon angedeutet ist, dass sich nämlich epitheliale Keime entweder mit der Zeit von ihrem Mutterboden abgeschnürt, oder schon bei der embryonalen Anlage verirrt hätten, um bei günstiger Gelegenheit ihre Bösartigkeit zu entfalten. Er schreibt über den Epithelialkrebs: »Kommt die epitheliale Wucherung zu einem physiologischen Abschluss, gestaltet sie sich zu einer Follikularhypertrophie, so besitzt

sie keinen krebsigen Charakter. Bleibt aber dieser Abschluss aus, dringt sie mit immer neuen Keimen vor, während die alten erweichen oder zerfallen, oder sich in ungeordneter Form polymorph umgestalten oder degenerieren, so trägt die Entartung den Stempel des Epithelialkrebses.« Das Moment, welches den Anstoss seiner Bildung veranlasst, ist nach THIERSCH in einer Störung des statischen Gleichgewichts zu suchen, in welchem Epithel und Stroma in normalem Zustande, von Ablauf ihrer Entwicklung an, zu einander stehen. Eine vermehrte Produktion an und für sich wird niemals Epithelkrebs erzeugen können. Eine Veränderung des Bindegewebes muss dieser Produktion von Epithel den Weg bahnen, der Widerstand, den das Stroma dem Andringen des Epithels leistet, muss vermindert sein, und zu erklären sucht THIERSCH dieses daraus, dass in einer vorgerückten Altersperiode die Wachstumsvorgänge der epithelialen Organe mancher Standorte energischer von statten gehen, als die des Stromas.

BILLROTH, der sich ohne Rücksicht auf seine früheren Untersuchungen dieser neuen Lehre anschloss, fügte der Hypothese von der Abschnürung und Verirrung epithelialer Keime noch eine weitere an, nämlich die, dass Zellen aus dem Rete Malpighi eine Reise ins Innere antreten könnten.

Weiter als REMACK, THIERSCH und BILLROTH geht nun WALDEYER. Ihm kommt es, gerade wie den erwähnten Autoren, darauf an, den epithelialen Charakter des Carcinoms nachzuweisen. Doch während der Krebs für THIERSCH ein rein klinisches Bild ist, Begriff ist, denn er lässt ausser dem sogenannten Epithelialkrebs, dessen epitheliale Entwicklung er ja festgestellt hat, auch noch andere bösartige Geschwülste als Krebse gelten, wenn sie auch keinen epithelialen Ursprung haben, sind für WALDEYER alle Carcinomen ihren wesentlichen Bestand-

teilen nach epitheliale Gebilde; primär entsteht das Carcinom nur da, wo wir echte epitheliale Bildungen haben. Weil nun bei dem Krebs eine Aberration sowohl in der normalen Formbildung als auch in dem normalen Stoffumsatz stattfindet, ist das Carcinom eine »atypische epitheliale Geschwulst«.

Thiersch und Billroth gegenüber steht O. Weber, der an seinen früheren Ansichten über die Entwicklung der Krebse aus dem Bindegewebe festhält und nur zugiebt, dass die Hautdrüsen eine grössere Rolle dabei spielen möchten, als man bisher anzunehmen gewohnt war.

Auch Rindfleisch (Lehrbuch der path. Gewebelehre Lfg. 1) lässt wohl alle echten Carcinome aus dem Bindegewebe entstehen, doch glaubt er, dass beim Plattenepithelkrebs der Haut ein Zusammenhang der Zellwucherung mit den epidermoidalen Gebilden existiere und eine Entwicklung aus Hautdrüsen nachzuweisen sei. Nachdem er einen senkrechten Durchschnitt eines Epithelioms der äusseren Haut mikroskopisch klargestellt hat, fährt er fort: »Wenn es somit glaubhaft wird, dass das Epitheliom der Haut von den Talgdrüsen ausgehen könne, so dürfen wir auf der andern Seite nicht vergessen, dass dieses »Ausgehen von den Talgdrüsen« nur als Teilerscheinung einer durchgreifenden Gewebsverrückung zwischen Epithelium und Bindegewebe zu betrachten ist, und weiter unten, »nicht als Drüsen, sondern als Appendikulargebilde der Epidermis, nehmen die Talg- und Schweissdrüsen an der Wucherung teil.«

Die Lehre vom epithelialen Ursprung des Carcinoms haben andere Autoren durch die Annahme der vaccinomatösen Infektion erweitert. Ihre Hauptvertreter waren vorerst Virchow und Klebs; ersterer in seiner Onkologie, letzterer in seinem Handbuch der path. Anatomie: Sie nahmen an, es könnte sehr wohl unter

Umständen die erste Neubildung von Krebszellen aus den präexistenten Epithelzellen hervorgehen. Solange es nur dabei bleibe, würde kein eigentlicher Krebs produciert, die Geschwulst bleibe dann auf dem Standpunkt eines einfachen drüsigen Epithelioms oder Adenoms stehen. Zu einer Weiterentwicklung komme es erst durch die »epitheliale Infektion«, d. h. durch eines in den Körper gelangten Inficims, welches in dubio von den abnorm entwickelten Epithelialzellen abstamme, nähmen nun die in der Umgebung des Neoplasmas befindlichen Stroma-Wanderzellen und Lymphendothelien auch eine epitheliale Form an. Klebs bezieht sich dabei auf die Recklinghausen'sche Beobachtung von der Beteiligung zweier indifferenter Individuen an der Zellenproduktion und glaubt, dass gerade »die sonderbaren parasitären Bildungen der Geschwülste die Früchte solch ungesetzlichen Umgangs« sein könnten.

Versuche, Klarheit in das Dunkel der Aetiologie zu bringen, sind gar viele gemacht worden. Erwähnt sei nur: die Annahme Cohnheims, welcher die eigentliche Ursache der Krebsentwicklung in einer Unregelmässigkeit der embryonalen Anlage erblickt; ebenso die Hypothese, welche in jüngster Zeit entstanden und eine grosse Zahl von Vertretern gefunden hat, ich meine, dass die krebsige Neubildung durch Parasiten aus der Klasse der Sporozoen bedingt sein könne.

Wenden wir uns nun wieder der Frage zu, welche sich mit der Art und Weise der Entwicklung des Carcinoms befasst. Will man sich damit beschäftigen, so ist es immer noch eine Streitfrage, die nicht entschieden, ja ein Streit, der seit dem letzten Decennium von neuem entbrannt ist. Er gipfelt darin: haben wir die ersten Anfänge der krebsigen Entartung im Epithel oder im Bindegewebe zu suchen?

Der Streit wurde eröffnet durch Ribberts Ab-

handlung »Beiträge zur Histogenese des Carcinoms« (Vir. Arch. 141 B.). Er ist zu folgenden Anschauungen gekommen: Vergegenwärtigt man sich das mikroskopische Bild, so hat man an oberster Stelle typische Epithelzapfen, von denen man noch nicht behaupten kann, dass sie unter die normale Grenze herabgewachsen wären. Es folgt dann eine subepitheliale Schicht, die sog. Schicht »der zelligen Infiltration«, die meist auf eine Auswanderung weisser Blutkörperchen zurückgeführt wird, sowie auf eine Wucherung der fixen Gewebszellen. Der Autor ist nun der Ansicht, dass es sich nicht um eine zellige Infiltration des Bindegewebes handelt, sondern dass diffus in dem subepithelialen Gewebe eine lebhafte Zell- und zugleich auch Gefässneubildung stattfinde, wodurch die früheren Bestandteile auseinander gedrängt werden. Die anfänglich nur dünne, durch die Wucherung aber erheblich verdickte Gewebsschicht, nimmt nun einen bald mehr, bald weniger selbständigen Charakter an, und setzt sich scharf gegen das darunter sich anschliessende Bindegewebe ab.

Für seine Fälle hält Ribbert an der Ansicht fest, dass das beginnende Carcinom nicht von Anfang an durch ein ausgesprochenes Tiefenwachstum des Epithels, sondern durch eine gleichzeitige Proliferation der Epidermis und des Bindegewebes charakterisiert ist. Denn normaliter wächst Epithel nach oben und nicht nach unten. Im weiteren Verlauf findet nun eine Durchdringung der Epithel- und Bindegewebszellen statt, an der sich von letzterem protoplasmatische Elemente, Lymphocyten und Leukocyten beteiligen. Und zwar ist diese Mischung auf ein Vordringen der Bindegewebszellen zurückzuführen. Dadurch geht mit den auseinander gedrängten, ja isolierten Epithelzellen eine Veränderung vor sich. Die losgelöste Epithelzelle

bildet nämlich, da sie von ihrer Existenz und Wachstumsfähigkeit nichts eingebüsst hat, durch Vermehrung erst eine Gruppe von Zellen, die als Alveole im Bindegewebe liegt, nun mehr schon ein typisches Bild des Carcinoms. Diese Alveole wird sich in der Richtung auszubreiten suchen, wo sie den geringsten Widerstand findet, jetzt kommt das vollständige anatomische Bild des Carcinoms zu stande mit seinem Netz- und Balkenwerk. Eine ausgedehnte Metastasierung wäre so zu erklären, dass die sich vermehrten Zellen einzeln weiter gelangen, zufällig in grössere Saft- und Lymphspalten geraten, sich auf weitere Strecken entfernen und so ganz unabhängig von der Ausgangsstätte Alveolen bilden. Die Epithelien dringen nicht in geschlossenen Zügen, sondern wachsen einzeln in die Bindegewebsspalten hinein und durchsetzen so das reticulär angeordnete Gewebe. So bestehen dann die alveolären Gebilde nicht allein aus Epithel, sondern auch aus Bindegewebsabkömmlingen. — Ribbert hat seine ersten Untersuchungen an Plattencarcinomen der äusseren Haut gemacht; kurz darauf seine Resultate auch auf die Schleimhautkrebse übertragen.

In einem weiteren Artikel »Ueber die Histogenese und das Wachstum des Carcinoms« (Vir. Arch. 141 B) erklärt dann Ribbert: »Die durch das Eindringen des Bindegewebes bedingte Lösung der Epithelien aus dem organischen Zusammenhang als den massgebenden Vorgang für die Histogenese des Carcinoms.« Die beiden Epithelarten, das normale und das carcinomatöse, lassen sich leicht von einander unterscheiden. Die Kerne sind gleichmässig, etwas dunkler gefärbt als die im normalen Rete sich befindlichen, also etwas chromatinreicher, der Zellleib kleiner als in der normalen Epidermis. Daraus ergiebt sich: »Dass die subepithelialen Krebsalveolen und Stränge sich mit den Leisten

der zunächst nicht veränderten normalen Epidermis so vereinigen können, dass es den Anschein gewinnt, als sei von ihnen ein Tiefenwachstum ausgegangen.« Es kann aber nicht zweifelhaft sein, dass auf diese Weise die Leisten durch den Krebs nach und nach vernichtet werden, dass also ein Epithel das andere zu Grunde richtet.

Ribbert's Lehre musste, wie vorauszusehen war, heftigen Widerstand erfahren. An der Spitze der Gegner stand Hauser. Er stellt in seiner Arbeit »Zur Histogenese des Krebses« (Vir. Arch. B 137) Ribbert's Hypothesen folgenden Satz entgegen: »Die Krebsentwicklung kann nur auf einer fundamentalen Aenderung der biologischen Eigenschaften der Krebszellen beruhen.« Nur eine solche vermag es zu erklären, dass ursprünglich normale Körperzellen in ihren späteren Generationen förmlich parasitäre Eigenschaften annehmen. Doch hält Hauser diese Veränderung des Zellcharakters nicht für die Folgen einer mechanischen Trennung des Epithels aus dem physiologischen Verbande, sondern er nimmt umgekehrt an, dass jene Veränderungen das Primäre sind und eben aus dieser Entartung des Epithels seine Loslösung aus dem physiologischen, d. h. seine grössere an parasitäre Eigenschaften erinnernde Selbständigkeit resultiere.

Nach der Auffassung Hauser's wäre der Entstehungsgang und anatomische Charakter des Krebses folgender: »Der primäre Vorgang besteht in einem activen, primären Tiefenwachstum des schon vorher oder zu gleicher Zeit entarteten Epithels. Morphologisch kommt die Entartung des Epithels hauptsächlich in einer Vergrösserung und in erhöhtem Chromatingehalt der Zellkerne bei relativer Verkleinerung des Zellprotoplasmas und entsprechendem vollständig verändertem Typus der Mitosen zum Ausdruck. Biologisch

äussert sich dieselbe in enorm gesteigerter Proliferation und ausgesprochenem Tiefenwachstum. Die Entartung des Epithels breitet sich teils continuierlich, teils sprungweise aus, überschreitet gleichzeitig seine physiologischen Grenzen und dringt activ geschlossen in das Bindegewebe vor. Dabei findet man allerdings auch Neubildungsvorgänge im Bindegewebe, welche aber erst sekundär entstanden sind. Es ist selbstverständlich, dass auch in den vom Epithel neuangelegten Papillen die gleichen sekundären Wucherungsvorgänge sich einstellen können, wie im übrigen Bindegewebe der erkrankten Haut, wodurch dann ein actives Wachstum dieser papillenähnlichen Gebilde des Bindegewebes eingeleitet wird. Weiterhin treten im Bindegewebe sekundäre Veränderungen auf; es entwickelt sich im Bereich der Epithelwucherung die bekannte entzündliche Infiltrationszone, welche von einer Art Granulationsgewebe gebildet wird, entstanden durch Emigration lymphoider Elemente, leichte Wucherung des Bindegewebes und der Capillaren.

Hauser fasst dann noch einmal kurz zusammen: Nicht allein das primäre Carcinom geht aus einer Wucherung des praeexistierenden Drüsenepithels hervor, sondern auch die in den Lymphdrüsen und an anderen Orten auftretenden Metastasen sind ausschliesslich auf eine selbständige Wucherung der vom primären Krebsherd losgelösten, epithelialen Krebszellen zurückzuführen.

Ribbert versuchte nunmehr Hauser's Einwände dadurch zu entkräften, dass er behauptete, derselbe habe die Vorgänge bei der Histogenese des Krebses nur an den Randpartieen schon älterer Carcinomen studiert. Es sei aber ganz unmöglich, an bereits vorgeschrittenen Krebsen die für die erste Krebsentwicklung massgebenden Vorgänge zu erkennen.

Alsbald beschrieb Hauser (Ziegler's Beiträge

Band XXII) in seiner Abhandlung »Beitrag zur Histogenese des Plattenepithelkrebses und zur Lehre vom regionären Recidiv THIERSCH's« einen im frühesten Stadium der Entwicklung befindlichen Krebs der Vulva einer älteren Frau, dessen histologischer Befund durchaus unanfechtbar die Richtigkeit der alten Lehre THIERSCH beweise, dass das wesentliche Moment für alle Carcinomen stets das Tiefenwachstum des Epithels ist und bleibt. Die gleichzeitige Verdickung der Zapfen und Annäherung einzelner bis zur Wurzel eines Haares beweisen, dass ein wirkliches Tiefenwachstum und nicht etwa eine passive Dehnung derselben durch Wucherung der Papillen im Sinne RIBBERT's stattgefunden hat.

Nachdem wir nun die verschiedenen Meinungen der Autoren über das Entstehen primärer Carcinome gehört haben, bleibt uns noch übrig, speziell auf die Recidive derselben näher einzugehen.

Haben wir den Fall vor uns, dass eine Geschwulst, nachdem sie exstirpiert war, von neuem den Organismus befällt, so liegen drei Möglichkeiten vor. Einmal kann die neu aufgetretene Geschwulst ihren Sitz genau an derselben Stelle haben, zweitens kann sie in der nächsten Umgebung der ersten Geschwulst auftreten und endlich an einem entfernteren Orte. Je nach dem Sitze des Recidivs unterscheiden wir nun ein lokales, regionäres und Infektionsrecidiv. Alle drei Arten bestehen nicht selten nebeneinander. Die regionären Recidive haben ihren Sitz in der unmittelbaren Umgebung der Narbe, wenn auch einzelne Autoren schon in der Narbe selbst recidivierende Geschwulstarten als regionäre bezeichnen. Ueber die Infektionsrecidive, welche auf Metastasenbildung beruhen, haben wir früher ausführlich gesprochen.

Es ist von Interesse, die Ansichten über die Ent-

stehungsursache der Recidive zu hören, welche die einzelnen Chirurgen und Pathologen hegen.

Nach Zahn ist das örtliche Wiederkehren einer Geschwulst nur ein Beweis dafür, dass dieselbe nicht vollständig ausgerottet wurde. Die zurückgebliebenen Geschwulstkeime können ja vielleicht durch die nachfolgende Narbenbildung und Narbenkontraktion in ihrer Weiterentwicklung gehemmt und sogar zum Schwunde gebracht werden, meistens aber werden sie infolge der durch das Trauma bedingten Hyperämie rascher wachsen und so bald zu makroskopischen Geschwülsten sich entwickeln. Es wäre unrichtig, meint er weiter, ein solches Geschwulstrecidiv als Sekundärgeschwulst bezeichnen zu wollen, da es doch nur ein weitergewachsener, bei der Operation zurückgebliebener Bruchteil der Primärgeschwulst, also im Grunde genommen, diese selbst sei.

In einer ausführlichen Abhandlung über die Geschwülste sieht auch Lücke für das Auftreten der Recidive einen Grund darin, dass Gewebsteile der Primärgeschwulst bei der Operation zurückbleiben. Denn die Entwicklungen einer Geschwulst treten in um so kleineren Herden auf, je weiter sie von dem primären Sitz entfernt sind. Während nun Anfangs noch continuierliche Reihen von Zellen zu entdecken sind, zeigen sie sich dann später in immer kleineren isolierten Gruppen. Diese können um die ganze Geschwulst in Fläche und Tiefe herum gehen, und während diejenigen, welche näher liegen und bereits grössere Conglomerate bilden, dem freien Auge und dem betastenden Finger noch in Gestalt kleiner Knötchen sichtbar sind, können die entfernteren nur durch das Mikroskop entdeckt werden. Entfernen wir nun das, was wir sehen und fühlen, so wird dennoch eine Entwicklung der sekundären mikroskopischen Herde nicht hintan gehalten

werden können, und so zeigen sich dann Recidive. In der weiteren Betrachtung gelangte er schliesslich zu dem Grundsatze, dass niemals lokale Recidive entstehen würden, wenn man bei den Geschwülsten auch den letzten kleinsten mikroskopischen Herd zu entfernen imstande wäre, eine Behauptung, die auch ZAHN in seiner Geschwulstlehre vollkommen bestätigt.

Auch in dem Umstande, dass die mit genau abgegrenzten Hüllen versehenen Geschwülste nur sehr geringe oder eigentlich gar keine Recidivfähigkeit besitzen, kann man einen Grund ersehen, dass es liegengebliebene Keime der Primärgeschwulst sein müssen, auf deren Basis das Recidiv entstanden ist.

COHNHEIM vertritt ebenfalls die Ansicht, dass Reste der ursprünglichen Geschwulst das Recidiv veranlassen, indem er erklärt, dass aus selbstverständlichen Gründen nur die totale Entfernung einer Geschwulst — mit ihren Keimen — vor einem erneuten Wachstum etwa stehen gebliebener Elemente schützen kann.

Ebenso stellt sich ZIEGLER zu dieser Frage: Da bei den meisten Neubildungen, welche eine Neigung zu regressiven Veränderungen zeigen, sich während des Zerfalls der älteren Geschwulstteile eine Neubildung an der Peripherie einstellt, die dafür sorgt, dass stets neue Teile von der Geschwulst ergriffen werden, so kann bei der Exstirpation einer Geschwulst auch nur dann definitive Heilung eintreten, wenn alle Geschwulstteile exstirpiert oder zerstört sind.

THOMA führt die lokalen Recidive auf die lokale Metastasierung der Geschwülste zurück. Diese ist gleich zu setzen den Erscheinungen des diskontinuierlichen, peripherischen Wachstums. Hier bilden sich im Umkreis eines Tumors kleine, sekundäre Geschwulstknötchen, die später an Grösse zunehmen und mit dem ersten Tumor verschmelzen können. Daraus erklärt

es sich, dass bei operativer Entfernung leicht Reste zurück bleiben, die zur Bildung lokaler Recidive führen.

Auch Birch-Hirschfeld führt die Recidive auf Reste der Primärgeschwulst zurück. Eine an die Operation sich anschliessende Entzündung kann sogar die Proliferation in diesen Resten steigern und dadurch rasches Weiterwachsen hervorrufen.

Eine sehr interessante Theorie von der Entstehung der Recidive entwickelt uns Rindfleisch. Zum Verständnis müssen wir weiter ausholen: Diejenigen, sagt er, welche eine Geschwulst als primär örtliches Leiden ansehen, haben ein sehr begreifliches Interesse, den Marasmus, der oft mit den Geschwulsterkrankungen einhergeht und immer sekundärer Natur ist, mit der konstitutionellen Geschwulstkrankheit der Humoralpathologen zu identificieren und beide zusammen genommen von einer inficierenden Thätigkeit der bösartigen Geschwülste abhängig zu machen. Diese Vorstellung muss schon deshalb ganz besonders ansprechen, weil wenigstens das eine über allen Zweifel erhaben ist, dass von der ersten Geschwulst aus eine Anregung zur Bildung neuer, gleichartiger Geschwulstherde ausgeht und sich allmählich über den ganzen Organismus ausbreitet. In dieser Verbreitung des formativen Reizes unterscheidet Rindfleisch drei Abschnitte, von denen der erste auf die Theorie von der Recidivbildung seine Anwendung findet.

Im ersten Zeitabschnitt erstreckt sich die Verbreitung des formativen Reizes nämlich nur auf die unmittelbare Umgebung des primären Geschwulstherdes. Sie bewirkt, dass immer neue Herde an der Peripherie gebildet werden, welche später mit dem Hauptherd konfluieren. Die peripherische Infiltration ist daher der stehende Wachstumsmodus bösartiger Geschwülste. Dabei müssen wir annehmen, dass der Anstoss zur

Neubildung der Neubildung selbst nur eine Spanne Zeit voraufgeht. Dies lehrt uns eben die sog. Recidivfähigkeit der Geschwülste. Gesetzt nämlich, wir haben, um dem Uebel Einhalt zu thun, die ganze Geschwulst samt ihrer Infiltrationszone entfernt; die Schnittfläche schien uns nach der Operation vollkommen im gesunden Gewebe zu liegen. Dessen ungeachtet werden wir in den meisten Fällen die traurige Beobachtung machen, dass an eben der Stelle, von welcher wir die erste Geschwulst entfernt haben, mithin von eben dem Gewebe, welches uns zur Zeit der Operation ganz normal schien, eine neue, gleichartige Geschwulst, das Recidiv entsteht. Wir sind daher zu der Annahme genötigt, dass in der Verbreitung des formativen Reizes eine Ursache zur Entstehung der Recidive zu erblicken ist, dass man es aber den Geweben eine Zeit lang nicht ansehen kann, ob sie bereits von dem formativen Reiz getroffen sind oder nicht.

Diese Theorie geht allerdings von der Vorstellung aus, dass die bösartigen Geschwülste in der Weise wachsen, dass die gesunde Umgebung in immer weiteren Schichten selbst in die maligne Wucherung übergeführt wird. Heutzutage hat sich jedoch die Vorstellung immer mehr und mehr Bahn gebrochen, dass die Geschwülste »aus sich selbst heraus« wachsen und die Umgebung nur in soweit in Mitleidenschaft gezogen wird, als sie von der Geschwulst infiltriert und durchwachsen wird.

Virchow berichtet zur Frage von der Entstehung der Recidive in seinem Werke »Die krankhaften Geschwülste« ungefähr folgendes:

»Wenn man Personen, die scheinbar blos äusserlich eine Geschwulst haben, seciert, so ist es gar nichts ungewöhnliches, an mehreren inneren Organen, deren Erkrankung man bei Lebzeiten des Kranken gar nicht vermutet hatte, Geschwülste zu finden. Das beobachten

wir alles, während die ursprünglichen Geschwülste bestehen. Wenn wir nun den Fall haben, dass eine Person, der eine äussere Geschwulst exstirpiert ist, einige Zeit nach der Exstirpation stirbt, und wir finden dann auch an inneren Organen Geschwülste, so können wir nicht einfach annehmen, dass sich die Geschwülste erst nach und wegen der Exstirpation gebildet haben. In solchen Fällen ist es sehr natürlich anzunehmen, dass zur Zeit, wo die Exstirpation gemacht wurde, schon das Sekundärgebilde existierte, und dass es einer gewissen Zeit bedurft hat, um so zu wachsen, dass es ein Symptom, eine erkennbare Störung hervorbringen konnte.«

Aus diesem Grunde betrachtet Virchow auch die sog. Recidive, d. h. das Wiedererwachen von Geschwulstmassen an dem Orte der Operationsstelle, nicht als Ereignisse, welche unabhängig von der ersten Geschwulst, als das Resultat der Einwirkung einer Dyskrasie zu betrachten wären. Er behauptet, dass die Erkrankung auch ohne irgend einen operativen Eingriff in gleicher Weise fortschreitet.

Thiersch spricht hinsichtlich der Entstehung von Recidiven die Ueberzeugung aus, dass in vielen Fällen Ausläufer der geschwulstigen Entartung jenseits der Operationslinie lagen, welche weder mit freiem Auge zu erkennen waren und auch mikroskopisch nur an gehärteten Präparaten zu erkennen sind. Diese Recidive, von denen er glaubt, dass sie durch Fortentwicklung zurückgebliebener Ausläufer entstehen, bezeichnet Thiersch als kontinuierliche Neben dieser Theorie stellt er für den Fall, dass das Recidiv nicht auf Wucherung zurückgebliebener Keime beruht, noch eine zweite Vermutung auf:

Entwickelt sich nämlich ein Recidiv vollständig neu in der allernächsten Umgebung des primären Sitzes

der Geschwulst, so kann dies nicht anders geschehen, als dadurch, dass die gleichen anatomischen Veränderungen, welche der Krankheit am ursprünglichen Sitze disponierend vorhergingen, nun in einem späteren Zeitraum auch in seiner Umgebung zustande gekommen sind.«

Demnach hat man es nach seiner Ansicht mit einer regionären Ausbreitung der anatomischen Disposition zu thun, welche nach und nach in immer weiteren Zonen sich entwickelt. Von diesem Gesichtspunkt ausgehend, dass es sich um eine regionäre Ausbreitung der anatomischen Disposition handelt, stellt er die Behauptung auf, dass es unzweifelhaft Fälle giebt, bei denen durch keinerlei Operation dauernde Heilung bewirkt werden kann.

Für diese Theorie von Thiersch tritt in neuester Zeit auch Hauser auf das Wärmste ein, und er hält es für sehr merkwürdig, dass die meisten Chirurgen das Vorkommen regionärer Recidive im Sinne Thiersch's nicht anerkennen wollen, sondern die Auffassung vertreten, dass lokale Recidive niemals entstehen würden, wenn es immer gelänge, die Primärgeschwulst gänzlich auszurotten. Warum sollte nicht, schreibt er, die gleiche Ursache nicht fortwirken und bei der an und für sich gegebenen Disposition des Individuums früher oder später von neuem einen Krebs hervorrufen. Hauser ist der Ansicht, dass in der That das regionäre Recidiv viel häufiger vorkommt, als man annimmt, wenn sich auch nicht leugnen lässt, dass sehr viele Recidive aus zurückgebliebenen Geschwulstkeimen entstehen.

Fassen wir das Vorhergehende noch einmal kurz zusammen, so sehen wir, dass nach der Ansicht der meisten Autoren, bei der Exstirpation zurückgebliebene Reste oder Keime die Veranlassung zur Entstehung von Recidiven geben. Weiter wird die regionäre Aus-

breitung der anatomischen Disposition oder die Verbreitung des formativen Reizes, schliesslich eine Erkrankung, welche vom Orte der ersten Bildung schrittweise sich in die Nachbarschaft fortsetzt, als ursprüngliches Moment hingestellt.

Daneben besteht nun noch eine andere Ansicht, welche für das Auftreten der Recidive, wenn auch nicht aller, nicht die obengenannten Ursachen gelten lässt, sondern in Erwägung zieht, ob nicht vielleicht das Fortwirken derselben Ursachen, welche die primäre Geschwulst hervorbrachte, auch ein Recidiv an der früher afficierten Stelle bedingen kann. Es wird zwar zugegeben, dass die Formen der Recidive, die sehr bald nach der Exstirpation wieder auftreten, wohl auf zurückgebliebenen Keimen beruhen können, bei den sog. späteren Recidiven jedoch sind manche Autoren (Gussenbauer, Hauser) der Ueberzeugung, dass es sich um Neuinfektion handle.

Zum Schlusse meiner Betrachtungen über die Entstehungsursache von Recidiven sei der klinisch noch nicht allzu häufig konstatierten Pseudorecidive gedacht. So erwähnt Carl Meyer einige Fälle, in welchen ein von der Aussenwelt kommender Fremdkörper, z. B. Raupenhaare oder auch eingeheilte Ligatur- oder Suturfäden eine Reaktion hervorriefen, die ein Geschwulstrecidiv zur Folge hatte. Nach Gade darf man sogar annehmen, dass solche falschen Recidive heutzutuge gar nicht selten sind und wohl in vielen Fällen, wo die mikroskopische Untersuchung unterbleibt, als maligne Tumoren angesehen werden.

Der Fall, der mir durch die Güte des Herrn Privatdocenten Dr. Borst zur Untersuchung gegeben wurde und der mich veranlasste, die Ansichten über die Entwicklung der Carcinome und die Entstehung ihrer Recidive dabei darzustellen, war folgender:

Bei einem wegen Carcinoma linguae operierten Manne war ein kleines Stückchen Zunge als Stumpf in der Mundhöhle zurückgelassen worden. Als der Patient 14 Tage nach der Operation an Lungenentzündung zu Grunde gegangen, war an dem Zungenstumpf das denselben überziehende Epithel derartig stark und unregelmässig verdickt, dass es von Interesse erschien, einmal zu untersuchen, ob sich hier vielleicht eine beginnende Umwandlung im Sinne einer carcinomatösen Degeneration vorbereite. Zum Zweck der Untersuchung wurde der Zungenstumpf mit dem verdickten Epithel in Alkohol gehärtet und in Paraffin eingebettet. Es wurden dann Serienschnitte durch den Stumpf angelegt und die Präparate mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt. Da die Befunde in den einzelnen Schnittserien ungleich waren, seien die hauptsächlichsten der Reihe nach hier angeführt.

I. Schnittserie.

Das Plattenepithel des Zungenstumpfes ist stark verdickt, der Papillarkörper gut entwickelt, stellenweise entzündlich infiltriert; ein Teil der Erhebungen des Papillarkörpers ist wohl neugebildet, da sich Papillen aus jungem, zellreichem Bindegewebe mit reichlichen Gefässen vorfinden. Die Grenze des Epithels gegen den Papillarkörper und das Corium überall und deutlich. Was das übrige Binde-, Fett- und Muskelgewebe des Zungenstumpfes anlangt, so finden sich an einigen Stellen in der Tiefe der Zungenmuskulatur Herde von Granulationsgewebe, welche von Blutungen oder von Blutpigmentablagerungen umgeben sind und welche da und dort auch Riesenzellen aufweisen. An einer Stelle gelang es in mitten solcher Herde Baumwollfasern, bezw. Ligaturfäden nachzuweisen. Gerade in diesen Fällen waren die Riesenzellen sehr zahlreich und es war dabei durchaus nicht zweifelhaft, dass sich

riesenzellenartige Protoplasmazellen auch aus Muskelzellen entwickelten. Die Muskelbündel der Zunge zeigten auch noch in anderer Beziehung interessante Veränderungen. Es war — offenbar durch die Manipulationen während der Operation — an verschiedenen Stellen zu umschriebenen Blutungen und Zerstörungen (Zerreissungen und Zerquetschungen) der Muskelsubstanz gekommen. In solchen Bezirken trat nun eine lebhafte regenerative Neubildung von Muskelsubstanz hervor, indem sich unter Vergrösserung und bedeutender Vermehrung der Muskelkerne ein aus verschieden grossen und verschieden gestalteten, oft vielkernigen Muskelzellen und mehrkernigen Bändern gebildetes Keimgewebe entwickelte, in dessen Aufbau auch das interstitielle Bindegewebe durch Vermehrung seiner Kerne und Erweiterung seiner Gefässe einging. Besonders an der Stelle des Amputationstumpfes, wo derselbe von der übrigen Zunge abgetrennt wurde, sind die regenerativen Erscheinungen an den Muskelfasern stark ausgesprochen, indem sie sich in vielkernige, riesenzellenartige Gebilde und in gewundene, variköse, kernreiche Bänder auflösen. Hier sind diese Gebilde auch im jungen Bindegewebe, beziehungsweise im Granulationsgewebe eingeschlossen. Auch degenerierte Nervenfasern finden sich an diesen Stellen. Besonders reichlich waren auch diese Wucherungen von Granulationsgewebe und die regenerativen Vorgänge in den Muskelfasern in der nächsten Umgebung von den durch den Zungenstumpf hindurchziehenden Seidenfäden, durch welche der Zungenstumpf nach der Exstirpation der übrigen Zunge am Unterkiefer fixiert worden war. Wo Nervenfasern in den Bezirk solcher Suturen gekommen, waren sie degeneriert. An einzelnen Schnitten bemerkte man an dem den Zungenstumpf überziehenden Epithel auch zweifellose Neubildungsvorgänge in Form

von jungen zapfenförmigen Sprossen der Epithelleisten. Jedoch entstand dabei ein typisches Epithel, welches sich scharf gegen das Bindegewebe absetzte, sodass wir in diesen Sprossungen nichts anderes als eine Teilerscheinung der entzündlich reaktiven Umgestaltungen des Papillarkörpers erblicken dürfen, von welcher weiter oben die Rede war.

II. Schnittserie.

Hier ist das Epithel bedeutend dünner entwickelt; nur an einer Stelle bildet der Papillarkörper eine fast papillomartige Excrescenz; an dieser Stelle grenzte das Epithel an einen vom Narbengewebe und Granulationsgewebe eingenommenen Bezirk. Dieser entsprach einer noch nicht von Epithel bekleideten Stelle des Zungenstumpfes im Bereich der Amputationsstelle; hier lag viel spindelzelliges und rundzelliges Granulationsgewebe an der Oberfläche zu Tage, in dessen nächstem Bereich auch reichliche Schleimdrüsen sich vorfanden. An diesen trat nun eine rege Neubildung hervor, nicht nur, indem sich die alten tabuli erweiterten und reichlichem, dichtgedrängtem, hypertrophischem, oft auch mehrschichtigem Epithel bekleidet erwiesen, sondern auch, indem sich neue Sprossen der tabuli entwickelten. In einigen Präparaten war die vorerwähnte Neubildung von Schleimdrüsen so stark, dass sich förmliche Läppchen neugebildeter Drüsen entwickelt hatten. Auch diese proliferativen Processe am Drüsengewebe darf man wohl im Sinne einer Regeneration auffassen. Gerade aber im Bereich der Amputationsfläche des Zungenstumpfes fand man bereits in dem hier entwickelten Narbengewebe Zellen und Zellkomplexe, welche den Eindruck von etwas Fremdartigem machen; es waren das vereinzelnde oder zu mehreren beisammenliegenden, teilweise sogar concentrisch zusammengeschichtete, epithelartige Zellen — an einer Stelle fand sich sogar

ein hyalin entartetes, geschichtetes Epithelkörperchen. Obwohl diese Befunde als im Stumpfe zurückgebliebene Krebszellen gedeutet werden könnten, so erschien es doch fraglich, ob die Deutung das Richtige traf. Bezüglich der einzelnen zerstreuten, epithelartigen Zellen konnte die Möglichkeit nicht ausgeschlossen werden, dass es sich um ins Granulationsgewebe eingeschlossene Reste von Muskel- oder Drüsenzellen handeln möchte, oder um grössere, epitheloide Zellformen des Granulationsgewebes selbst. Bezüglich der geschichteten Körperchen aber wird alsbald eine andere Deutung versucht werden, die über deren Natur Aufschluss geben wird.

III. Schnittserie.

Diese Schnitte zeigen auch Grenzstellen des Epithels und der noch unbekleideten Flächen des Amputationsstumpfes; junges Bindegewebe war hier in grosser Menge zur Entwicklung gekommen und schloss massenhaft Reste von Muskelfasern ein, an welchen man neben atrophischen und degenerativen Vorgängen auch reichlich hypertrophische Processe beobachten konnte. Die letzteren spielten sich in der Weise ab, wie es vorhin genauer geschildert wurde. Am Papillarkörper und Epithel trat an der Grenze gegen die nicht mit Epithel bekleideten Flächen die vorhin erwähnte mässige Sprossung der Epithelleisten und die reichlichere Ausbildung des Papillarkörpers hervor. Sehr interessante Punkte konnte man am Epithel erheben, an Stellen, an welchen das subepithelial entwickelte Granulationsgewebe in Narbengewebe übergeführt wurde. Hier sah man Bezirke, innerhalb welcher Teile der epithelialen Einsenkungen einer rückläufigen Metamorphose verfielen, indem eine hyaline Degeneration der Zellen mit schliesslich gänzlichem Zerfall eines solchen epithelialen Zapfens eintrat. Die zerfallenden Zapfen wurden durch das

Bindegewebe abgeschnürt und konnten sich in letzterem als zum Teil unvollkommen geschichtete Körper erhalten. Schliesslich aber gingen sie vollständig der Auflösung entgegen. Man hat es hier entschieden mit Rückbildungsvorgängen von Epithelzapfen zu thun, die sich im Verlaufe des Vernarbungsprozesses einstellen. Vielleicht sind auch darauf die vorhin beschriebenen, geschichteten Körperchen zu beziehen. Auf diese Rückbildungsvorgänge möchte ich ganz besonders hinweisen, weil sie im Beginn ihrer Entwicklung wenigstens leicht für einen Uebergang des normalen Epithels in Carcinom gedeutet werden können.

Was wir also in dem untersuchten Zungenstumpf feststellen konnten, war, um es kurz zusammen zu fassen, folgendes: Einmal eine recht ausgebildete, regenerative Neubildung von Muskelfasern, sowohl im Bereich der Amputationsfläche als auch im Bereich von Zerstörungen der Muskulatur, wie sie durch Ligaturdruck, Quetschungen und Zerreissungen im ganzen Zungenstumpf entstanden waren. Im Bereich der Amputationsfläche war auch eine recht bedeutende Hypertrophie und Neubildung der Schleimdrüsen entwickelt. Was das Epithel betrifft, so sahen wir Verdickungen des Epithelpolsters und reaktiv entzündliche Processe, welche zu einer reichlicheren Zapfenbildung des Epithels und Sprossung des Papillarkörpers Veranlassung gaben. In den Bezirken aber, in welchen subepithelial entwickeltes Granulationsgewebe in Narbengewebe verwandelte, traf man auch reichliche Rückbildungsvorgänge an Epithelzapfen, welche unter hyaliner Degeneration der Zellen und unter Abschnürung der degenerierten Partieen durch das junge Narbengewebe erfolgte. Dadurch entstanden Epithelzelleneinschlüsse in letzterem, die zum Teil durch ihre Schichtung an Cancroidkörperchen erinnerten. Dadurch dass sich aber diese epithelialen

Einschlüsse immer dicht unterhalb des sonst normalen Epithels im Bindegewebe vorfanden und weil an ihnen auch alle Stadien der weiteren Rückbildung bis zum völligen Zerfall bemerkbar waren, konnte man diese ganze Erscheinungsreihe unter keinen Umständen im Sinne einer beginnenden Carcinombildung deuten. Ein Anhaltspunkt, welcher mit Sicherheit für im Zungenstumpf zurückgebliebene Carcinomreste gesprochen hätte, konnte auch nicht erhalten werden; aber die beobachteten, histologischen, in dem Zungenstumpf sich abspielenden Processe, die teils der progressiven, teils der regressiven Reihe angehörten, waren wohl der Erwähnung und Veröffentlichung würdig, zumal die Litteratur an Untersuchungen derartiger Objekte nicht reich ist.

Zum Schlusse erfülle ich die angenehme Pflicht, Herrn Geheimrat Professor Dr. von Rindfleisch für die Uebernahme des Referates, sowie Herrn Privatdocent Dr. Borst für die freundliche Unterstützung während meiner Arbeit, meinen herzlichsten Dank auszusprechen.

Lebenslauf.

Ich, Franz Xaver Rapp, bin geboren am 15. Juni 1876, zu Hardheim, Baden, als Sohn des Hauptlehrers Carl Rapp in Hardheim. Nach Besuch der Volksschule meiner Heimat, des Gymnasiums zu Tauberbischofsheim (1889—1895), erwarb ich mir am 15. Juli 1895 daselbst das Reifezeugnis und bezog am 15. Oktober 1895 die Universität zu Freiburg (Wintersemester 1895/96), am 15. April 1896 die Universität zu Würzburg, wo ich meine Studien vollendete. Der ärztlichen Staatsprüfung unterzog ich mich ebendaselbst und wurde im Dezember 1900 als Arzt approbiert.